

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1922-1923 — N° 42

DU

DANGER DES DOSES FORTES D'ÉMÉTINE

dans le traitement de la dysenterie amibienne

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 13 décembre 1922

PAR

Robert-Pierre BOYÉ

MÉDECIN DE 2^e CLASSE AUXILIAIRE DE LA MARINE

Né à **LESPARRE (Gironde)**, le 30 juin 1896.

Examineurs de la Thèse	{	MM. LE DANTEC, professeur	<i>Président.</i>
		W. DUBREUILH, professeur .	<i>Juges.</i>
		PETGES, professeur	
		DUPÉRIÉ, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS
Y. CADORET
17, RUE POQUELIN-MOLIÈRE, 17

1922

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1922-1923 — N° 42

DU

DANGER DES DOSES FORTES D'ÉMÉTINE

dans le traitement de la dysenterie amibienne

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 13 décembre 1922

PAR

Robert-Pierre BOYÉ

MÉDECIN DE 2^e CLASSE AUXILIAIRE DE LA MARINE

Né à LEPARRE (Gironde), le 30 juin 1896.



Examineurs de la Thèse	{	MM. LE DANTEC, professeur	Président.
		W. DUBREUILH, professeur	Juges.
		PETGES, professeur	
		DUPÉRIÉ, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS
Y. CADORET
17, RUE POQUELIN-MOLIÈRE, 17

1922

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM LANELONGUE, BADAL, PITRES, GUILLAUD.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale.....	ARNOZAN.	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL.
id.....	CASSAËT.	Médecine expérimentale.....	FERRÉ.
Clinique chirurgicale.....	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique.....	LAGRANGE.
id.....	VILLAR.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie..	DENUCÉ.
Pathologie et thérapeutique générales.....	CRUCHET.	Clinique gynécologique.....	BÉGOUIN.
Clinique d'accouchements.....	RIVIÈRE.	Clinique médicale des maladies des enfants..	MOUSSOUS.
Anatomie pathologique et microscopie clinique.	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale.....	DENIGÈS.
Anatomie.....	PICQUÉ.	Physique pharmaceutique.....	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clinique des malad. exotiques	LE DANTEC.
Physiologie.....	PACHON.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	W. DUBREUIL.
Hygiène.....	AUCHÉ.	Clinique des maladies des voies urinaires.....	POUSSON.
Médecine légale et déontologie.....	VERGER.	Clinique des maladies nerveuses et mentales.....	ABADIE.
Physique biologique et clin. d'électricité médicale	BERGONIÉ.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	MOURE.
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	BARTHE.
Botanique et matière médicale.....	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	SELLIER.
Pharmacie.....	DUPOUY.		

MM. PRINCETEAU (Anatomie). — GUYOT (Pathologie externe). — LABAT (Pharmacie).
CARLES (Thérapeutique et pharmacologie). — PETGES (Vénérologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie et embryologie.....	N.. N.	Médecine générale.....	MICHELEAU
Histologie.....	LACOSTE (charge).	id.....	N.
Physiologie.....	DELAUNAY.	id.....	N.
Anatomie pathologique.....	MURATET.	Maladies mentales.....	PERRENS.
Parasitologie et sciences naturelles.....	R. SIGALAS (charge).	Médecine légale.....	LANDE.
id.....	N.	Chirurgie générale.....	ROCHER.
Physique biologique et médicale.....	RÉCHOU.	id.....	DUVERGEY.
Chimie biologique et médicale.....	N.	id.....	PAPIN.
Médecine générale.....	MAURIAC.	Obstétrique.....	PERY.
id.....	LEURET.	id.....	FAUGÈRE.
id.....	DUPERIÉ.	Ophtalmologie.....	TEULIÈRES.
id.....	CREYX.	Pharmacie.....	N.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Clinique dentaire.....	CAVALIÉ.	Puériculture.....	ANDÉRODIA
Médecine opératoire.....	VENOT.	Démonstrations et préparations pharmaceutiques	LABAT.
Accouchements.....	FAUGÈRE.	Chimie.....	RANGIER.
Ophtalmologie.....	CABANNES.	Pathologie interne.....	CREYX.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes... MM. ROCHER.

Cours complémentaire annexe — Prothèse et rééducation professionnelle..... GOURDON.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MON PERE

A TOUS LES MIENS

A MON FILS MARC

A MONSIEUR LE DOCTEUR BELLOT

*Médecin général de 1^{re} classe de la Marine,
Directeur de l'École principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

A MES MAÎTRES DE LA MARINE

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR LE DANTEC

*Professeur de médecine coloniale et de clinique des maladies exotiques
à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

D U

DANGER DES DOSES FORTES D'ÉMÉTINE

dans le traitement de la dysenterie amibienne.

INTRODUCTION

Lorsqu'on jette un coup d'œil sur l'histoire de l'émétinothérapie dans l'amibiase, on est frappé de l'abondance des travaux que cette médication a suscités et des vicissitudes qu'elle a traversées. Dès son entrée dans la thérapeutique, le chlorhydrate d'émétine a connu le succès, mais très vite des critiques ont suivi, dictées, les unes, par des résultats moins complets qu'on ne l'avait espéré, les autres, par les accidents toxiques imputables à son emploi. Or, on peut dire qu'aujourd'hui ce médicament a triomphé de tous les obstacles et que, sous réserve des précautions à prendre pour les éviter, il mérite toute la faveur dont on a salué son avènement.

Position du sujet. — C'est à confirmer cette faveur du chlorhydrate d'émétine et à mieux nous prémunir contre ses dan-

gers d'intoxication que concourt notre travail. Il nous semble, en effet, que les données actuelles de sa posologie manquent encore de stabilité et n'éloignent pas suffisamment toute menace toxique.

Au cours d'une analyse des principaux cas d'intoxication connus, nous apportons deux *observations inédites*, dont une de *cas mortel*, due à l'obligeance de notre maître, M. le professeur Le Dantec. Nous donnons enfin une troisième observation inédite en exemple des excellents résultats de la méthode prudente dans l'amibiase pure.

Division. — Voici comment nous avons conçu notre plan :

CHAPITRE PREMIER. — <i>Historique</i>	3
CHAPITRE II. — <i>Toxicité du chlorhydrate d'émétine</i>	8
Données cliniques.....	8
Données du laboratoire.....	23
CHAPITRE III. — <i>Application à la thérapeutique</i>	32
Critiques de certaines méthodes en cours.....	32
Avantages de la méthode prudente.....	33
CONCLUSIONS.....	37
BIBLIOGRAPHIE.....	39

CHAPITRE PREMIER

Historique.

Nous avons divisé l'histoire de l'émétine à l'aide des grands faits qui marquent les tournants de son évolution. Nous avons ainsi distingué :

1° *Une période préthérapeutique* comportant deux phases distinctes :

a) La phase de l'émétine impure ;

b) La phase de l'émétine pure.

2° *Une période thérapeutique* qui va jusqu'à nos jours.

Chacune de ces périodes est envisagée successivement aux trois points de vue chimique, expérimental et clinique, dans l'ordre commandé par l'importance relative de chacun de ces trois points.

1° Période préthérapeutique.

A. PHASE DE L'ÉMÉTINE IMPURE.

Chimie. — L'émétine fut isolée de l'ipéca, en 1817, par *Pelletier* et *Magendie*, à l'état d'émétine brune impure, complexe, alcaloïdique, qu'ils prirent pour un alcaloïde simple.

En 1823, *Pelletier* et *Dumas*, reprenant l'émétine primitive, obtinrent un produit blanc, lequel était, en réalité, toujours de l'émétine impure.

Expérimentation. — *Pelletier* et *Magendie*, dès leur décou-

verte, montrèrent, par des expériences, que le produit nouveau avait une action vomitive, purgative et narcotique (?)

En 1862, Pecholier étudia son action cardiodépressive et hypothermisante. Dyce Ducworth (1873), Chauppe (1874), Polichronie (1874), Von Podwyssotzki (1879), Granet et Amblard (1881) s'attaquèrent au même problème pour arriver à des conclusions analogues : diminution d'amplitude et de fréquence des systoles, arythmie, arrêt en diastole ; travaux abondants, on le voit, ayant malheureusement pour objet un corps complexe destiné à l'oubli au profit de ses éléments bientôt révélés.

Clinique. — L'émétine resta longtemps méconnue des médecins, bien que Pelletier eût déjà proposé de la substituer à la drogue-mère dans le traitement des dysenteries, des tentatives malheureuses ayant fait juger le nouveau produit redoutable à cause de son violent pouvoir vomitif.

B. PHASE DE L'ÉMÉTINE PURE.

Chimie. — Ce n'est qu'en 1894 et 1895 que Paul et Cownley, deux chimistes américains, révélèrent, dans l'émétine de Pelletier, trois alcaloïdes distincts : l'émétine proprement dite au taux de 1 gr. 45 dans 100 grammes d'ipéca (du Brésil), la céphéline au taux de 0 gr. 52, la psychotrine, 0 gr. 04.

Expérimentation. — Ces mêmes auteurs signalèrent tout de suite que ce n'était pas à l'émétine proprement dite, mais à la céphéline qu'appartenait le pouvoir vomitif de l'émétine impure.

En 1901 et 1902, Maurel fit d'importantes recherches sur la toxicité du chlorhydrate d'émétine à l'égard de divers animaux : grenouille, souris, lapin, etc., et voulant vérifier les données de Cl. Bernard sur le mode de fixation des substances toxiques dans l'organisme, il établit une liste des tissus d'organes par ordre de sensibilité à ce corps, d'une part à dose toxique, d'autre part à dose médicamenteuse.

Clinique. — Ces recherches orientaient déjà l'émétine vers sa destinée thérapeutique et Vedder, en 1911, parut devoir inau-

gurer cette période nouvelle. Il montra l'action antiseptique *in vitro* de cet alcaloïde sur les amibes du type limax qu'il tuait en solution au 1/100.000. Mais cet auteur perdit du temps à la recherche d'un élément encore plus amœbicide dont il soupçonnait l'existence dans l'ipéca.

2° Période thérapeutique.

CLINIQUE.

Aussi ce fut au professeur *Léonard Rogers* (de Calcutta), déjà longuement spécialisé dans ces questions par ses études sur les dysenteries et leur remède spécifique, l'ipéca, que revint l'honneur, en 1912, de faire entrer dans la thérapeutique ce médicament remarquable. Après avoir étendu à l'amibe dysentérique de l'homme l'action antiseptique de l'émétine par des expériences où celle-ci agissait à une dilution de 1/10.000, il en tenta l'application thérapeutique. Une statistique impressionnante des cas de dysenterie amibienne traités et pour la plupart guéris d'une façon en apparence radicale, fit rapidement connaître le chlorhydrate d'émétine. *Chauffard*, *Dopter* le vulgarisèrent en France.

Trois phases peuvent être distinguées dans l'histoire clinique de l'émétinothérapie.

a) *Phase d'engouement.* — L'accord fut d'abord unanime pour confirmer les brillants résultats de Rogers. De tous côtés, on soulignait la rapidité d'action du médicament à doses relativement minimales; de plus, les premiers examens de selles et quelques autopsies opportunes (Rogers) ne montrèrent pas trace d'amibe. Bref, l'émétine, avant même d'être bien étudiée, suscitait un grand enthousiasme thérapeutique.

b) *Phase des restrictions.* — Cependant, l'ère des restrictions se faisait jour. Dès 1813, *Marchoux*, *Gaïde* et *Monzels* et les médecins coloniaux, en général, montrèrent par des observations précises que le parasitisme intestinal ne cédait pas absolument à l'émétine; des rechutes évidentes furent même enregistrées. Cela ne fit pas renoncer aux espoirs du début et les

adeptes de la « *Therapia magna sterilisans* d'Erhlich » voulurent forcer le nouveau médicament à tenir ses promesses. *Dopter*, dans un mémoire documenté, s'élevant contre le découragement trop hâtif de certains, préconisa, à la suite de *Chauffard*, les traitements successifs. Fait significatif, il ne prononçait pas le mot de « toxicité ».

c) *Phase des intoxications*. — Le résultat ne se fit pas attendre ; le 14 février 1914, *Spehl* et *Colard* publièrent un cas grave d'intoxication, le premier d'une série non négligeable échelonnée sur cinq années, de 1914 à 1918, témoignant certainement d'une quantité plus considérable encore de cas non signalés, méconnus ou inavoués.

Ayant à revenir sur ces divers cas, nous n'en ferons pas ici l'énumération ; en tout cas, cette série était assez importante pour redonner une impulsion nouvelle à l'étude expérimentale de l'émétine.

EXPÉRIMENTATION.

Le premier, *Maurel* rappela et reprit ses expériences de 1901 *Dalimier*, presque en même temps, faisait une expérimentation semblable, rectifiant les données de *Maurel*, mais qui, du fait de la guerre, ne parut qu'en 1917.

Puis ce furent, en 1916, *Guglielmetti* dans sa thèse inaugurale de Buenos-Ayres ; en 1917, *Mery* et *Million*, *Walters* et *Koch* qui envisagèrent le problème du même point de vue ; *Mattei* et *Ribon*, ceux-ci s'attachant spécialement à l'élimination urinaire du médicament. Enfin, en 1918, le même *Guglielmetti* ; en 1919, *Romieu*, dans sa thèse de Montpellier, reprirent la question enrichie des nouveaux cas d'intoxication qui venaient illustrer les travaux expérimentaux.

CHIMIE.

Pendant ce temps, les chimistes ne restaient pas inactifs.

En 1914, *Carr* et *Pyman* en Angleterre, *Hesse* en Allemagne reprenaient l'étude des alcaloïdes de l'ipéca. En 1917, *Pyman* en découvrait deux nouveaux, le méthylpsychotrine et l'éméta-

mine, et rattachait tous ces alcaloïdes à la grande famille des bases quinoléïques.

En même temps, les caractères physico-chimiques et les réactions d'identification de ces divers alcaloïdes étaient bien étudiés, tant au point de vue chimique pur qu'au point de vue biologique : recherche dans les tissus, recherche dans l'urine (François, Million, Valenti, Guglielmetti).

CHAPITRE II

Toxicité du chlorhydrate d'émétine.

La toxicité du chlorhydrate d'émétine s'est imposée à l'attention des médecins sous son aspect clinique ; l'étude scientifique n'en a été, à part quelques rares travaux isolés antérieurs, que la conséquence. Nous envisagerons donc au sujet de cette toxicité :

- I. Les données cliniques ;
- II. Les données du laboratoire :

I

Données cliniques.

Nous avons recherché et nous proposons d'énoncer ici les principaux cas d'intoxication émétinique proprement dite ; c'est dire que nous éliminons tous les *petits accidents locaux*, tenant à la voie d'administration, et les manifestations irritatives dues à ce corps (douleur à la piqure, érythèmes, diarrhée et vomissements par ingestion ou lavement). A cet exposé fera suite naturellement un premier effort d'interprétation purement clinique, d'où deux parties :

- A. Exposé des cas ;
- B. Interprétation clinique.

A. EXPOSÉ DES CAS

Un type clinique dominant se dégage de l'ensemble des cas que nous allons rapporter. Cependant, nous avons rencontré

quelques formes atypiques par l'exposé desquelles nous commencerons, pour débayer en quelque sorte le terrain de la grande intoxication typique; enfin nous rassemblerons dans un troisième paragraphe les cas mortels qui méritent une place à part. Nous aurons ainsi classé les faits dans un ordre d'importance ou de gravité croissante. En voici d'ailleurs le détail :

1° *Formes atypiques :*

Formes cutanées;

Formes digestives;

Formes circulatoires simples;

Formes nerveuses spéciales;

2° *La grande intoxication :*

(Type polynévritique avec ou sans accidents cardiaques).

3° *Les cas mortels.*

1° Formes atypiques.

FORMES CUTANÉES.

Cas de Savignac et Alivisatos. — Cette forme est très rare; le cas de Savignac et Alivisatos, unique de ce genre, est presque une curiosité :

Il s'agit d'un *urticaire* par poussées apparaissant régulièrement après chaque série d'un traitement émétinique discontinu, très prolongé, persistant quatre mois après la fin du traitement, et cela en coïncidence remarquable avec les décharges typiques de l'élimination urinaire du médicament.

Ce cas nous paraît résulter d'une dyscrasie spéciale du sujet.

Il est d'ailleurs à remarquer que même dans les cas complexes de grande intoxication que nous verrons plus loin, les manifestations cutanées sont aussi très rares; nous ne relevons qu'une *éruption purpurique* associée à de la névrite dans un cas d'Eshleemann.

FORMES DIGESTIVES.

1° **LES VOMISSEMENTS.** — On a observé des nausées et des vomissements à la suite d'injections hypodermiques d'émétine. Rogers

signala seulement et très rarement des nausées, même avec les plus fortes doses employées par lui (0 gr. 15).

Gaïde et Mouzels, dans une observation relative à une rechute dysentérique, notèrent des nausées passagères au troisième jour du traitement, alors que le malade avait reçu 0 gr. 14.

Cas de Léger et Certain. — L'observation de Léger et Certain offre le plus net exemple de ce type d'intoxication. Elle constituerait d'ailleurs, au dire de M. l'inspecteur général *Gouzien*, le seul cas légitimement émétinique (?).

Il s'agit d'un vieil « Africain », amibiasique chronique; son état général est médiocre. On lui fait trois séries de six jours à 0 gr. 06 par jour; entre les séries, des intervalles de un mois; soit au total 0 gr. 72 en deux mois et demi. Les symptômes présentés sont : vomissements, vertiges.

2° LA DIARRHÉE. — C'est dans le travail de *N. Barlow* sur la rechute après usage d'éméline que nous trouvons, pour la première fois formulé, le danger d'une *diarrhée toxique* après traitement hypodermique (ce qui la différencie de la *diarrhée « irritative »* par ingestion ou lavement); il découle des observations de cet auteur que tout traitement poursuivi au delà de deux à quatre semaines peut provoquer la diarrhée et aggraver les conditions de la dysenterie. Cet effet se produirait plutôt après un traitement prolongé que par suite de fortes doses.

Mais c'est surtout *Kilgore* et *Lin* (de Shanghaï), en 1918, qui justifient l'individualité d'une intoxication par l'éméline à manifestation diarrhéique; cette diarrhée a des caractères différentiels : Elle se produit après une première guérison relative (diminution de l'hémorragie et disparition des amibes), la diarrhée persistant seule; si, pour atténuer cette diarrhée, on persévère dans le traitement, le sang réapparaît; croyant à une rechute, on redouble, le symptôme s'aggrave; on est en présence d'une *gastro-entérite toxique*.

Des expériences sur le chien ont confirmé les vues de ces auteurs; on en voit l'importance, car on peut se demander si les traitements prolongés que l'on trouve presque toujours à l'ori-

gine des cas de grande intoxication ne sont pas dus à la méconnaissance d'un syndrome pseudodysentérique toxique substitué à l'amibiase proprement dite.

FORMES CIRCULATOIRES SIMPLES.

Dans un certain nombre d'autres cas, on a eu affaire à des phénomènes purement circulatoires d'hypotension ou d'hyposystolie.

Cas de Lagane. — L'observation de Lagane, une des premières, est typique de cette espèce.

On administre à un amibien avec abcès du foie 0 gr. 08 d'émétine par jour pendant 14 jours, soit 1 gr. 12 au total. Le résultat est un syndrome d'hypotension artérielle avec affaiblissement des contractions cardiaques, tachycardie.

Cas de Mattéi. — Mattéi, qui a rassemblé un assez grand nombre d'accidents, cite 9 cas d'*insuffisance cardiaque* brusquement ou lentement déclanchée sur 220 malades ayant subi de longs traitements par l'émétine. Dans 4 d'entre eux, il y eut cachexie émétinienne avec tachycardie et arythmie progressive, assourdissement des bruits du cœur.

Un cas de Lyons. — Lyons enfin cite un cas d'arythmie.

FORMES NERVEUSES SPÉCIALES.

Un mot seulement pour isoler à côté de la forme polynévritique complexe de la grande intoxication certaines manifestations nerveuses autres, telles qu'un *cas de Lévy et Bowntrée* : *stupeur* pendant une semaine.

2° La grande intoxication.

CAS DE SPEHL ET COLARD. — Le premier cas d'intoxication signalé, celui de Spehl et Colard, en offre précisément le modèle ; comme on le trouve exposé partout, nous le résumerons en soulignant les points intéressants :

Sujet ayant séjourné dans les pays chauds. Un fait important : Malgré l'émétine, il y a persistance du mucus et du sang dans les

selles, mais avec diminution des douleurs et de la fréquence (Or nous avons vu plus haut comment on passait imperceptiblement du syndrome dysentérique vrai à la gastro-entérite toxique; et ici aucune analyse microscopique ne vient trancher la question). Toujours est-il qu'à ces symptômes on oppose une émétinisation continue et même progressive. Voici les chiffres :

6 premiers jours. . .	2 X 0 gr. 03 par jour, soit	0 gr. 56
12 jours suivants. . .	3 X 0 gr. 03 par jour, soit	4 gr. 08
En 18 jours. au total		4 gr. 44

A ce moment apparaissent les phénomènes d'intoxication et on suspend naturellement le traitement; dans l'ordre on constate :

Tête ballante, lassitude générale.

Parésie flasque de la musculature du cou et des membres.

Troubles de la mastication, de la déglutition, de la phonation.

Œdème de la face. Affaiblissement et accélération des contractions cardiaques.

On craint une paralysie des muscles de la respiration; un traitement antagoniste améliore peu à peu le malade. A noter que le taux urinaire est normal, mais qu'il y a diminution des chlorures et de l'urée. Enfin, pas de réaction des alcaloïdes de Tanret dans l'urine.

CAS DE VÉLASCO. — A ce type se rattache de très près le cas de Vélasco :

La dysenterie date de trois mois. On traite par l'émétine :

1 ^{er} jour.	0 gr. 06, soit.	0 gr. 06
11 jours suivants. .	0 gr. 03 par jour, soit. .	0 gr. 33

Amélioration (on ne nous dit pas en quoi elle consiste); on remplace l'émétine par des astringents. « Au bout d'un mois, la dysenterie n'ayant pas complètement disparu » (encore un fait mal défini), on reprend l'émétine.

Pendant 8 jours.	0 gr. 06 par jour, soit. .	0 gr. 48
--------------------------	----------------------------	----------

Soit en 20 jours de traitement effectif (plus d'un mois en tout), 0 gr. 87

Voici les symptômes présentés :

Parésie des extrémités et de la colonne vertébrale.

Analgésie variable d'une grande partie de la surface du corps avec intégrité de la sensibilité thermique, tactile et du sens kinesthésique.

Réflexes irrégulièrement diminués.

Pouls à 144, faible. Constipation. Déglutition difficile. Hyperleucocytose du liquide céphalo-rachidien (mononucléose surtout). Enfin, amendement progressif de ces symptômes.

CAS DE VACCAREZZA. — Les trois observations de Vaccarezza citées par Guglielmetti touchent encore de près au même type, mais les phénomènes circulatoires y sont éclipsés.

I. Le premier cas est celui d'un amibiasique chronique atteint depuis cinq ans et demi, qui paraît éméтино-résistant, comme le montre le tableau suivant où l'on remarque un fractionnement des doses et une discontinuité encore plus marqués du traitement :

Novembre 1915.		Totaux.
5 premiers jours.	0 gr. 04 par jour (intraveineux).	0 gr. 20
3 jours suivants.	repos.	
8 " "	0 gr. 04 " "	0 gr. 32
3 " "	repos.	
14 " "	0 gr. 04 " "	0 gr. 56
Soit en 33 jours.	au total	1 gr. 08

Symptômes d'intoxication :

Asthénie généralisée;

Parésie des membres;

Parésie des muscles de la nuque;

Parésie des masticateurs.

Ces troubles durèrent un mois puis s'amendèrent progressivement. Le syndrome colo-rectal ne se modifia pas.

Du même malade un an après :

Décembre 1916.		Totaux.
40 premiers jours.	0 gr. 12 par jour (sous-cutanés).	1 gr. 20
7 jours suivants.	repos.	
10 » »	0 gr. 12 » »	1 gr. 20
Soit en 27 jours.	au total.	2 gr. 40.

La même symptomatologie toxique apparut et évolua identiquement.

L'intérêt de ce double cas chez un seul malade réside dans la comparaison des doses et des phénomènes présentés. La seconde dose, bien que double de la première et administrée en un temps plus court, n'occasionne pas de symptômes plus graves.

II. Il s'agit d'une amibiase chronique, récidivante, émétino-résistante malgré un succès momentané. Pas de traitement depuis deux mois (nous n'avons pas d'indication sur la posologie des traitements antérieurs).

En cinq jours seulement, avec 0 gr. 10 par jour, soit 0 gr. 50 en tout, on a : tête pesante, vertige, asthénie, névralgie crânienne, vomissements.

(Faut-il, en présence d'une si faible dose toxique, incriminer les traitements antérieurs?)

III. Femme amibiasique depuis sept mois. On donne :

8 jours.	0 gr. 06 par jour d'émétine, soit	0 gr. 48
8 jours suivants.	repos.	
4 » »	0 gr. 06 » »	0 gr. 24
Soit en 20 jours.	au total.	0 gr. 72

Même symptomatologie, avec en moins les vomissements, en sus une réaction douloureuse au point piqué.

Remarquons, à propos de ces deux cas, que leur aspect est déjà moins conforme au type donné de la grande intoxication; leur posologie assez faible et cette forme des accidents doit peut-être faire incriminer une *impureté du produit* employé.

CAS DE A. DELILLE. — Un autre cas encore assez mal caractérisé est celui de A. Delille.

Un malade ayant reçu 0 gr. 16 par inadvertance en une fois eut une réaction immédiate (crampes, algidité, refroidissement), mais de courte durée.

CAS DE MATTEI. — Dans le même sens, plus frappant encore, mais plus caractérisé, un cas de Mattei.

Un traitement à 0 gr. 16 par jour dut être interrompu le second jour, soit après 0 gr. 32, en raison des symptômes suivants :

Impotence complète des quatre membres;
Crampes aux mollets, contracture des membres supérieurs;
Abolition des réflexes tendineux et cornéens;
Tête ballante, hypotension.

Bref, c'est la grande intoxication, à la contracture près.

CAS DE GOUZIEN.

1 gr. 10 d'émétine en un traitement continu d'un mois produisit des troubles dominants de la motilité, de la sensibilité et des vasomoteurs.

CAS DE JOHNSON ET MURPHY. — Toute une série de cas rapportés par ces auteurs, résumés par Guglielmetti, est intéressante par les doses indiquées :

En 26 jours, un total de	1 gr. 16 ;
En 34 jours	» 1 gr. 88 ;
En 28 jours	» 1 gr. 65 ;
En 22 jours	» 1 gr. 46 ;
En X... (période non indiquée),	1 gr. 40.

Symptômes :

Fatigue intense ;
Asthénie ;
Névrite ;
Tremblement ;
Tachycardie ;
Diarrhée.

Enfin, d'après Guglielmetti toujours, quelques cas où la névrite se montra seule ou à peu près :

CAS DE LYONS :

4 cas de Lyons interprétés comme des manifestations de *névrite périphérique*, l'un des malades ayant reçu 1 gr. 38 en seize jours.

CAS D'ESHLEMAN :

1 cas d'Eshleman est étiqueté *névrite grave avec purpura*, avec 0 gr. 77 d'émétine en six jours.

Nous rapportons, pour terminer, une observation que nous avons personnellement enregistrée :

CAS PERSONNEL :

D. B... a contracté la dysenterie amibienne, en juillet 1917, au Maroc. Pesait alors 54 kilos (à signaler dans les antécédents une entérite chronique de 8 à 11 ans, sans reliquat).

Au bout de dix jours de maladie, examen des selles : Amibes pathogènes.

Traitement émétinique.

Totaux.

1^{re} série :

3 premiers jours.	0 gr. 06 par jour (sous-cutané).	0 gr. 18
12 jours suivants.	0 gr. 04 » »	0 gr. 48

La diarrhée persiste. Léger amendement des autres signes. Deux ou trois jours après la dernière piqûre, douleurs, à la mobilisation, dans les membres inférieurs, que l'on ne songe pas à rapporter au médicament dont la toxicité est encore peu connue.

Nouvelle série au bout de :

15 jours de repos.

2^e série :

15 jours suivants.	0 gr. 04 par jour	0 gr. 60
--------------------	-----------------------------	----------

Le malade a de l'asthénie, de l'amaigrissement marqué, des troubles de la mastication; il est rapatrié très déprimé. En France, on lui fait une troisième série au bout de :

10 jours de repos,

3^e série :

10 jours.	0 gr. 04 par jour	0 gr. 40
-------------------	-----------------------------	----------

Soit en 65 jours.	au total	1 gr. 66
---------------------------	--------------------	----------

Les symptômes présentés sont : une asthénie profonde, un amaigrissement extrême (le malade pèse alors 47 kilos); un pouls à 140, très dépressible, léger bruit de galop. Hypotension (T. Mn. : 6).

On s'avise alors de supprimer l'émétine; les symptômes rétrocedent très lentement. Le malade met trois mois à retrouver l'usage de ses membres, un an pour voir tout malaise disparaître.

On le voit, c'est un cas de grande intoxication typique par traitement prolongé et discontinu.

3° Cas mortels.

Parmi ces cas, il en est à isoler en raison de la modalité spéciale du traitement qui les a provoqués; ce sont les

CAS MORTELS PAR INJECTION INTRA VEINEUSE MASSIVE.

Cas de Baermann et Heinemann. — Ils sont pour ainsi dire le monopole de la méthode de Baermann et Heinemann (de Sumatra), méthode audacieuse recourant à des doses de 0 gr. 30, 0 gr. 40.

Aussi ces auteurs eurent-ils plusieurs cas mortels, au bout de quinze jours en moyenne, avec 0 gr. 40 dilués dans 100 cc. de sérum physiologique, réalisant ainsi le type de la « toxicité différée » (de Guglielmetti).

CAS MORTELS PAR TRAITEMENT (SOUS-CUTANÉ) PROLONGÉ, CONTINU (toxicité accumulative de Guglielmetti).

Cas de Snell. — Mort d'une fillette de 5 ans, 17 kilos, qui reçut :

En 21 jours, à 0 gr. 033 par jour, 0 gr. 68 d'émétine.

Cas de Lévy et Bowtrée. — Mort d'un homme de 65 kilos qui reçut :

En 19 jours à 0 gr. 09 par jour 1 gr. 74 d'émétine.

Cas de Guy-Laroche. — Mort par polynévrite avec accidents cardiaques, le malade ayant reçu 0 gr. 48 en 15 jours.

CAS MORTELS PAR TRAITEMENT PROLONGÉ DISCONTINU :

Cas de Johnson et Murphy. — 1^{er} cas :

Malade de 22 ans :

9 premiers jours.	0 gr. 0648 (1 grain).	0 gr. 58
1 ^{er} jour suivant .	repos.	
3 » »	0 gr. 0648 (1 grain).	0 gr. 194
12 » »	repos.	
10 » »	0 gr. 0648 (1 grain).	0 gr. 648
8 » »	repos.	
6 » »	0 gr. 0324 (1/2 grain).	0 gr. 194
Soit en 49 jours.	au total	1 gr. 62 env.

2^e cas :

Homme de 38 ans :

12 premiers jours.	0 gr. 0648 (1 grain), . . .	} 23 grains.
5 jours suivants.	repos.	
14 » »	0 gr. 0324 (1/2 grain). . .	
4 » »	0 gr. 0648 (1 grain). . .	

Soit en 35 jours. au total 1 gr. 52

Cas de Le Dantec. — Voici enfin le cas mortel circonstancié unique que nous devons à notre maître. Cette observation date des premières applications de l'émétine au traitement de la dysenterie amibienne.

Il s'agissait d'un matelot chauffeur, de 32 ans, qui avait fait pendant plusieurs années le cabotage sur les côtes de Madagascar et sur la côte occidentale d'Afrique. Il avait eu de nombreux accès de fièvre paludéenne et, en dernier lieu, avait contracté la dysenterie amibienne. Il fut traité pour cette affection, à l'Hôpital Saint-André, par deux cures d'émétine, une cure de onze jours et une cure de dix jours séparées par un repos de huit jours. Il supporta très bien ces deux cures d'émétine et sortit de l'hôpital avec toutes les apparences de la guérison.

Il se remit à naviguer sur les côtes de France. Trois mois après, nouvelle rechute de dysenterie pour laquelle il entre dans le service du professeur Le Dantec à l'Hôpital du Tondu.

Il subit deux nouvelles cures d'émétine, séparées par huit jours de repos comme la première fois.

1^{re} cure : 0 gr. 90 en 14 jours, à raison de 2, 4, 6, 8 centigrammes par jour ; 8 jours de repos.

2^e cure : 0 gr. 80 en 10 jours, à raison de 0 gr. 08 par jour.

Total : 1 gr. 70 en 32 jours.

Le matin de la dernière piqûre, il se plaint de faiblesse et de perte d'appétit. On suspend le traitement. Le lendemain, il demande un bain. En sortant du bain, il est pris d'un accès de fièvre (39°8), de phénomènes d'angoisse précordiale, pouls faible et rapide à 140. Dans le courant de la journée, l'interne de garde, croyant à un retour

de paludisme, lui administre par la bouche 0 gr. 50 de sulfate de quininê, couvre la poitrine de ventouses sèches; peine inutile, le malade meurt le soir à 9 heures, au milieu de phénomènes asphyxiques. Était-ce un accès pernicieux, une embolie septique, une intoxication par l'émétine? A l'autopsie, pratiquée par M. le professeur Le Dantec lui-même, on trouva dans le cœur droit et dans le cœur gauche deux caillots fibrineux blanchâtres qui étaient sûrement la cause de la mort. Ces caillots étaient aseptiques, car ils ne donnèrent rien en culture aérobie ni anaérobie. Pas d'hématozoaires dans le sang. La rate pesait 150 grammes, le foie 1.550 grammes. Tous les viscères, reins, poumons étaient sains. Le cæcum présentait quelques ulcérations dysentériques en voie de cicatrisation.

On fit une enquête sur la provenance de l'émétine. Or, l'émétine qui avait servi à faire la deuxième cure était de provenance différente de celle qui avait servi à la première. Depuis ce malheureux accident, M. le professeur Le Dantec n'utilise plus que les marques connues d'émétine et ne prescrit que des doses faibles : 0 gr. 02 à 0 gr. 04 par jour pendant quelques jours seulement. Ces doses faibles sont suffisantes pour imprégner l'organisme et le rendre inhabitable à l'*Entamoeba histolytica*.

Tels sont les principaux faits que nous avons relevés à la charge de la toxicité émétinique en clinique. Nous nous efforçons maintenant d'en donner une interprétation satisfaisante et d'en tirer des conclusions pratiques précises.

B. INTERPRÉTATION CLINIQUE

La considération d'ensemble de ces cas, avant tout appel aux données du laboratoire, nous suggère déjà certaines réflexions.

En premier lieu, la grosse constatation qui s'en dégage, et à laquelle d'ailleurs nous avons *a priori* eu recours pour classer les faits, est celle d'une forme caractéristique de l'intoxication émétinique :

1° TRAITS CARACTÉRISTIQUES DE L'INTOXICATION ÉMÉTINIQUE. — C'est, d'une part, une atteinte quasi totale de la motricité surtout, de

la sensibilité moins, débutant par une asthénie intense, avec névralgies, céphalée, vite suivie d'une parésie généralisée particulièrement accusée aux muscles du cou et de la mâchoire, d'où le signe qu'on a justement baptisé *tête ballante*, cette parésie pouvant aller jusqu'à une véritable paralysie flasque, avec suppression des réflexes.

D'autre part, des phénomènes circulatoires : tachycardie avec affaiblissement des contractions cardiaques, arythmie, hypotension grave, algidité, troubles respiratoires intenses. Mort dans quelques cas.

En somme, c'est un syndrome de *polynévrite généralisée progressivement de la vie de relation à la vie organique*.

2° EXCEPTIONS ET LEUR INTERPRÉTATION. — Or, à côté de ce tableau, d'autres manifestations se sont montrées, associées à lui ou même à son exclusion.

Ce sont, au point de vue nerveux, des *effets tétanisants* assez contradictoires : crampes, trismus, contractures; des *effets cérébraux* : stupeur. Au point de vue digestif, des vomissements, une *diarrhée* sournoise souvent méconnue. Enfin, quant à l'issue fatale, si la paralysie du cœur est la règle probable, la *thrombose cardiaque* est la cause flagrante dans le cas inédit que nous rapportons.

Ces faits font naître le soupçon d'une action non univoque des émétines utilisées en thérapeutique. A côté de l'intoxication typique, il y aurait place pour l'action *d'impuretés probables du médicament*, telle que la *cépheline* pour le vomissement.

3° RÔLE DE LA POSOLOGIE. — Une autre question se pose; celle des rapports des accidents présentés avec la posologie appliquée. A cet effet, le tableau ci-après rassemble les cas cités et met en regard leur symptôme essentiel, la posologie, la durée du traitement et les principaux traits de la modalité d'administration du médicament.

Or, à considérer ce tableau, on s'aperçoit tout de suite que la clinique est impuissante à répondre à cette question : une trop grande diversité existe parmi les chiffres rapportés. Cette diversité peut tenir en partie à celle du *poids* des malades, sur

Tableau des cas d'intoxication à posologie bien connue.

AUTEURS ET CAS	TYPE TOXIQUE RÉALISÉ	DOSE TOTALE D'ÉMÉTINE	DURÉE DU TRAITEMENT	POSOLOGIE QUOTIDIENNE	MODALITÉS DU TRAITEMENT
Léger et Certain	Vomissements.	0,72	2 mois 1/2	0,04	Très discontinu.
Lagane.....	Hypotension.	1,42	14 jours.	0,08	Continu.
A. Delille.....	Crampes, algidité.	0,16	1 jour.	0,16	Massif.
Spelt et Colard	Polynévrile.	1,44	18 jours.	0,06 à 0,09	Continu.
Cas personnel.....	Polynévrile.	1,66	65 jours.	0,04 à 0,06	Discontinu.
Velasco.....	Polynévrile.	1	50 jours.	0,06	Discontinu.
Vaccarezza I.....	Polynévrile.	1,08	33 jours.	0,04	Discontinu (intra-veineux).
— I bis.....	Polynévrile.	2,40	27 jours.	0,12	Discontinu (sous-cutané).
— II.....	Polynévrile (+ vomissements).	0,50	5 jours.	0,10	Continu.
— III.....	Polynévrile.	0,72	20 jours.	0,06	Discontinu.
Mattei.....	Polynévrile (+ contracture).	0,32	2 jours.	0,16	Continu.
Gouzien.....	Polynévrile.	1,10	30 jours environ.	0,04	Continu.
Johnson et Murphy I.....	Polynévrile (+ diarrhée).	1,16	26 jours.	0,045 en moyenne	Continu ?
— II.....	Polynévrile (+ diarrhée).	1,88	34 jours.	0,055 en moyenne	Continu.
— —	Polynévrile (+ diarrhée).	1,65	28 jours.	0,058	Continu.
— IV.....	Polynévrile (+ diarrhée).	1,46	22 jours.	0,066	Continu.
— V.....	Polynévrile (+ diarrhée).	1,40	?	?	Continu.
Lyons.....	Névrile.	1,38	16 jours.	0,08	Continu.
Eshlemaun.....	Névrile (+ purpura).	0,77	6 jours.	0,13	Continu.
Baermann et Heinemann.....	Mort.	0,40	1 jour.	0,40	Massif.
Guy-Laroche.....	Mort (Polynévrile).	0,48	15 jours.	0,032	Continu ?
Snell.....	Mort.	0,68	21 jours.	0,03	Continu.
Lévy et Bowntrée.....	Mort.	1,74	19 jours.	0,09	Continu.
Johnson et Murphy I.....	Mort.	1,62	48 jours.	0,06 en moyenne	Discontinu.
— II.....	Mort.	1,52	35 jours.	0,06 en moyenne	Discontinu.
Le Dantec.....	Mort (Thrombose cardiaque).	1,70	32 jours.	0,02 à 0,08	Discontinu.

lequel malheureusement nous n'avons le plus souvent aucune donnée. 1 cas — celui de Snell — va nous en donner la mesure : 0 gr. 68 d'émétine ont provoqué la mort d'une fillette de 17 kilos ; en admettant que la sensibilité humaine à l'émétine soit constante à poids égal, cela correspond à une dose toxique de 2 gr. 38 pour un homme moyen de 60 kilos !

Mais, indépendamment de l'influence du poids, d'autres variations déroutent tout effort de conclusion ; c'est le cas frappant de Vaccarezza (Obs. I), où nous voyons un même malade, à un an d'intervalle, réagir identiquement à deux doses différant du simple au double. Mais déjà des questions subsidiaires se présentent à l'esprit. Quel est le rôle, dans la production des accidents, de l'état des organes d'élimination et, par suite, de l'intensité du traitement, c'est-à-dire de la posologie en fonction du temps ?

Autant de questions qui ne peuvent être scientifiquement résolues que par l'expérimentation toxicologique, par l'étude systématique de l'élimination du médicament. Et c'est pourquoi nous passons tout de suite aux

II

Données du laboratoire.

On peut ranger sous trois rubriques les nombreux travaux que l'émétine a suscités dans ce domaine :

- 1° Recherche de la dose toxique ;
- 2° Effets de l'émétine dans l'organisme ;
- 3° Élimination de l'émétine.

1° Recherche de la dose toxique.

Nous nous sommes rapportés aux travaux de Guglielmetti (1917) et Romieu (1919), que nous croyons les plus récents et les plus à jour.

Guglielmetti a été amené à envisager trois espèces de toxicité :

Une *toxicité massive*, réalisée par une dose unique immédiatement mortelle;

Une *toxicité différée*, réalisée par une dose unique mortelle à échéance;

Une *toxicité accumulative*, réalisée par des doses quotidiennes prolongées.

A un second point de vue, on a envisagé :

Une toxicité par *voie intraveineuse*;

Une toxicité par *voie sous-cutanée* (la plus importante en pratique);

Une toxicité par *voie gastrique*.

En troisième lieu, pour tenir compte de *l'influence de l'espèce animale*, il a fallu expérimenter chez les animaux à sang froid, d'une part : grenouille, crapaud; chez les animaux à sang chaud, d'autre part : rat, lapin, cobaye, chat, chien.

On voit donc l'étendue du problème. Aussi nous en tiendrons-nous aux principaux résultats; nous empruntons à la thèse de Romieu les chiffres moyens de différentes « doses toxiques », déduits de multiples expériences. Ces chiffres sont très voisins de ceux de Guglielmetti. A ce tableau nous adjoindrons une colonne toute théorique portant les doses rapportées à un sujet conventionnel de 60 kilos.

Ensuite nous rapporterons plus en détail les données de Guglielmetti sur la « dose toxique accumulative », la plus importante au point de vue thérapeutique. et du reste la moins étudiée.

1^o TABLEAU DES DOSES TOXIQUES.

I. Toxicité massive.

(« Dose toxique » de Guglielmetti mortelle en moins de 24 heures.)

	Par kilo d'animal.	Pour un sujet de 60 kilos.
Voie sous-cutanée . . .	0 gr. 015 à 0 gr. 02	0 gr. 90 à 1 gr. 20
Voie gastrique	0 gr. 02 à 0 gr. 03	1 gr. 20 à 1 gr. 80
Voie veineuse	0 gr. 0025 à 0 gr. 0035	0 gr. 15 à 0 gr. 21

II. Toxicité différée.

(Dose minima mortelle.)

1/2 dose toxique massive.

III. Toxicité accumulative.

(Dose quotidienne toxique accumulative.)

1/10 de la dose toxique massive.

Voie sous-cutanée. . . 0 gr. 0015 à 0 gr. 002 0 gr. 09 à 0 gr. 12

NOTA. — Le chien spécialement sensible n'a pas servi à l'établissement de ces moyennes.

2° RECHERCHES SPÉCIALES SUR LA TOXICITÉ ACCUMULATIVE.

Nous ne citerons que pour mémoire les travaux de *Mery* et *Million*, d'une part, *Walters* et *Roch*, d'autre part, qui établirent leurs chiffres sur la base d'une expérience unique. *Guglielmetti* seul fit des essais en séries à doses différentes chez le chien. Voici, sous forme de tableau, ses résultats, auxquels nous avons également adjoint une colonne des chiffres rapportés au sujet de 60 kilos :

Recherches de *Guglielmetti* sur le chien.

Durée d'apparition des accidents ou de la mort.	Dose par kilo et par jour.	Homme de 60 kilos (personnel).	
		Dose quotidienne.	Dose totale.
En 2 jours, mort avec	0 gr. 00666	0 gr. 3996	0 gr. 80 env.
8 » »	0 gr. 00192	0 gr. 1152	0 gr. 92 »
12 » »	0 gr. 00117	0 gr. 0702	0 gr. 84 »
34 » »	0 gr. 00096	0 gr. 0576	1 gr. 97 »
69 » »	0 gr. 00028	0 gr. 0168	1 gr. 17 »
70 » survie avec	0 gr. 00031	0 gr. 0186	1 gr. 30 »

Guglielmetti conclut qu'une dose égale à un dixième de la dose toxique massive provoque les phénomènes de toxicité accumulative.

CRITIQUES.

De multiples critiques peuvent être adressées à ces chiffres :

1° Quant à leur application à l'homme ;

2° Quant à leur propre signification.

1° *Quant à leur application à l'homme.* — Nous voyons tout de suite par la comparaison de ce tableau avec le précédent, concernant les données cliniques, qu'il y a des écarts inconciliables. Un seul exemple : l'expérience indique pour la toxicité massive intraveineuse un chiffre de 0 gr. 15. Cette dose, en fait, n'a donné lieu qu'à des accidents fugaces et a même été largement dépassée par Baermann et Heinemann, sans inconvénient jusqu'à concurrence de 0 gr. 25.

Or, on a voulu tout de même y trouver une confirmation de la clinique. C'est ainsi que Dalimier a été amené à une erreur non négligeable en comparant la *dose toxique massive* sous-cutanée expérimentale (qu'il estimait encore supérieure à 1 gr. 20) avec les doses cliniques de 1 gr. 44 (Spehl et Colard), 1 gr. 12 (Lagane), introduites dans l'organisme *selon le mode accumulatif*, ce qui est tout différent.

2° Il y a encore de nombreuses restrictions à faire *quant à la valeur même des unités toxiques choisies* :

a) *En premier lieu*, pour ce qui est de la « dose toxique massive », il y a une certaine confusion de terminologie entre la dose minima mortelle simple de Maurel (dose qui, selon Guglielmetti, « peut tuer, mais ne tue pas toujours ») et la « dose toxique vraie » de Dalimier, qui est immédiatement... ou rapidement mortelle, enfin la « dose sûrement toxique » de Guglielmetti, dont le délai maximum d'effet est fixé à vingt-quatre heures, délai donnant un chiffre d'une remarquable constance pour une espèce animale donnée (?).

b) *En second lieu*, malgré la commodité des distinctions entre la dose rapidement mortelle de la toxicité massive et la dose mortelle à échéance de la toxicité différée, il n'y a en réalité qu'une différence de degré... un peu artificielle ; il importerait davantage au médecin de posséder, sur une *échelle des doses progressives*, quelques points de repère dont certains n'ont même

pas été envisagés : le point auquel apparaissent des accidents légers, le point d'apparition des accidents graves, puis des accidents mortels à échéance lointaine, enfin la dose mortelle brutale — les premiers de ces points étant précisément les plus intéressants.

c) *En troisième lieu*, pour ce qui est de la toxicité accumulative, nous voyons que les auteurs ont recherché une dose minima toxique « quotidienne » ; or, il n'est pas sûr que celle-ci existe indépendamment de la durée du traitement ; en d'autres termes, il est permis de se demander si l'on ne peut « toujours » provoquer des accidents par accumulation, si minime soit la dose, pourvu qu'on y mette le temps ; la clinique, d'une part, nous le montre pour des doses thérapeutiques faibles (0 gr. 03), et si l'on analyse les expériences de Guglielmetti, d'autre part, on constate que celles-ci n'ont pas été suffisamment poussées dans le temps pour justifier entièrement les conclusions de l'auteur : La survie au soixante-dixième jour du chien n° 6 montre que celui-ci est plus résistant que le n° 5, mais ne prouve pas que dix jours plus tard il n'eût pas pu mourir à son tour.

Ces quelques considérations nous font toucher du doigt la grande complexité du problème de l'accumulation encore très obscur, mais nous voyons en particulier que l'étude du *débit d'apport* du médicament appelle une contre-partie nécessaire : savoir l'étude du *débit d'élimination*. Mais auparavant, pour « suivre » en quelque sorte la progression de l'émétine à travers l'organisme, voyons ce que nous apporte le laboratoire sur l'action intraorganique de ce médicament.

2° Effets de l'émétine dans l'organisme.

C'est là, à vrai dire, un chapitre encore ouvert. Nous ne pouvons y faire entrer que les travaux de *Maurel* sur l'action intime de l'émétine à l'égard des divers tissus et les recherches de *Guglielmetti* sur la répartition spéciale de l'émétine dans l'organisme.

a) RECHERCHES DE MAUREL.

En 1901, cet auteur étudia la toxicité de l'émétine, son pouvoir vaso-constricteur, son action sur le sang et son pouvoir analgésique local.

En 1902, voulant vérifier à l'égard de l'émétine les lois de Cl. Bernard sur la fixation dans l'organisme des substances toxiques et médicamenteuses, il en arriva à formuler l'hypothèse suivante :

1° L'émétine dans l'organisme agit électivement sur les tissus et non sur les organes;

2° Elle agit « par une série d'électivité, de sensibilité et de toxicité ».

En d'autres termes, cet auteur a classé les tissus en question par ordre d'électivité décroissante de l'émétine à leur égard, et cela aux deux points de vue thérapeutique et toxique :

Schéma des électivités de Maurel :

1° A dose thérapeutique.

Fibre lisse.
Nerf sensitif.
• Nerf moteur.
Fibre striée.
Fibre cardiaque.
Leucocyte.
Hématie.

2° A dose toxique.

Nerf sensitif.
Nerf moteur.
Fibre striée.
Fibre cardiaque.
Fibre lisse.
Leucocyte.
Hématie.

Ce tableau ingénieux montre une sorte de renversement des électivités en ce qui concerne la fibre lisse et les nerfs, quand on passe de la dose thérapeutique à la dose toxique, fait qui rendrait compte des accidents présentés, nerveux puis cardiaques; par contre, il est par trop rigide en ce qui concerne l'action sur les éléments du sang; le cas mortel inédit que nous avons rapporté montre que cette action peut être, au contraire, primitive.

En dehors de ces faits, Maurel a bien mis en évidence l'action vaso-constrictive de l'émétine, par ses expériences sur la mem-

brane interdigitale de grenouille; et c'est cette action qui explique le pouvoir hémostatique de ce médicament.

De même, cet auteur a vu, ainsi que Romieu à sa suite, l'*action tonique* de l'émétine sur la fibre lisse intestinale; l'intestin d'animaux injectés après vivisection présentait rapidement de vives contractions péristaltiques.

Mais comme on le voit, il y a encore beaucoup d'hypothèses dans l'interprétation de Maurel.

3° RECHERCHES DE GUGLIELMETTI SUR LA RÉPARTITION DE L'ÉMÉTINE.

Guglielmetti, afin de « suivre » l'émétine dans l'organisme, eut recours à deux procédés : 1° *l'autopsie*, qui révèle par des lésions évidentes les organes spécialement affectés; 2° les réactions cliniques de décèlement, en particulier *la réaction de Valenti* (1).

Voici, d'après Romieu, les intéressantes constatations auxquelles il arrive :

Dans les autopsies, il n'a constaté de lésions que sur l'intestin, l'estomac et le foie. La réaction de Valenti y était positive de même que pour le contenu intestinal et pour la bile. Bref, dit Guglielmetti, en dehors de ces trois organes et de leur contenu, « en aucun autre la réaction de Valenti n'a pu mettre en évidence la présence d'émétine, quelles que soient la voie et la forme d'introduction dans l'organisme ».

De plus, pour montrer combien est rapide l'accumulation vers le tube digestif de ce médicament, voici les expériences effectuées par Guglielmetti :

« Lorsqu'on fait à un chien une injection intraveineuse forte de chlorhydrate d'émétine, si l'animal ne meurt pas de paralysie du cœur, on peut observer un phénomène curieux; si on sacrifie l'ani-

(1) Voici, brièvement, le principe de cette réaction : de l'acide chlorhydrique fumant mis en présence d'un cristal de chlorate de potasse donne un liquide jaune citron avec dégagement de gaz. Si à ce liquide on adjoint une parcelle d'émétine, la teinte vire à l'orange foncé à proportion de la quantité d'émétine.

Dans la pratique, il faut faire une véritable extraction de l'émétine hors du produit liquide ou solide à étudier; ce sont là des manipulations assez délicates.

mal au bout de deux heures et que l'on recherche l'émétine par la réaction de Valenti, on verra qu'elle n'est positive que dans les organes susnommés; mais dans le sang (plasma et caillots), la réaction est parfaitement négative.

« On voit donc que l'émétine donnée par voie endoveineuse s'accumule rapidement vers la muqueuse gastro-intestinale et vers le foie. Si l'injection est faite par voie sous-cutanée (0 gr. 33 pour un chien de 10 kilos), la réaction de Valenti démontre que l'émétine est passée dans le foie et la muqueuse gastro-intestinale trois heures après. »

Ces faits curieux paraissent jeter une vive lumière sur le trajet intraorganique de l'émétine et son action elective particulière sur le tube digestif. Mais sans en nier l'intérêt en bloc, il est permis de penser que l'émétine n'agit pas sur certains tissus, comme le nerf, sans s'y fixer quelque peu, de même qu'il est étonnant de ne pas la trouver dans le rein par où elle s'élimine en quantité appréciable et pondérable. L'autopsie est sans doute un moyen d'investigation un peu grossier qui ne révèle que les lésions macroscopiques, mais la réaction de Valenti devrait, semble-t-il, être plus sensible et moins exclusive dans ses résultats.

On voit donc qu'ici aussi le dernier mot n'est pas dit. L'étude de l'élimination va nous montrer d'autres lacunes, plus importantes encore.

3^e Élimination de l'émétine.

L'important problème de l'élimination de l'émétine offre deux aspects; on doit envisager, en effet : *a*) l'élimination intestinale; *b*) l'élimination urinaire.

a) ÉLIMINATION INTESTINALE. — Ce chapitre est encore ouvert, car la voie intestinale d'élimination de l'émétine n'a pas été étudiée systématiquement; on sait qu'il y a de l'émétine dans les selles, dans la bile, la réaction de Valenti l'a montré plus ou moins nettement. On suppose ensuite que c'est la principale voie d'élimination en raison de l'abondance du médicament dans les parois intestinales, et c'est tout.

b) ÉLIMINATION URINAIRE. — Celle-ci a été bien étudiée par Mattei et Ribon.

Au cours d'une première étude, en 1917, sur des malades dysentériques, ces auteurs montrent que l'élimination urinaire de l'émétine apparaît vingt minutes après la première injection puisqu'elle se prolonge, augmentant régulièrement avec la cure, de telle façon qu'au moment où l'on cessa l'administration du médicament, il y a, en moyenne, de un sixième à un dixième de la dose totale injectée qui est éliminé.

Ensuite, la courbe d'élimination s'abaisse peu à peu et devient *discontinue*, avec des arrêts des reprises variant de un à quatre jours. Elle se prolonge aussi très longtemps, jusqu'à soixante jours, chez un malade ayant reçu 0 gr. 16 d'émétine et davantage encore chez un malade ayant reçu 0 gr. 48.

Comme dans ces premières observations, la voie d'introduction choisie avait été la voie hypodermique, Mattei et Ribon, en 1920, reproduisirent leurs expériences en usant de la voie intraveineuse, afin de savoir si on avait bien affaire à une accumulation vraie et non à une fausse accumulation au point piqué. Des résultats identiques vinrent confirmer la première alternative.

En somme, l'émétine a un *mode d'élimination très prolongé et discontinu*.

On ne peut s'empêcher de noter l'apparente contradiction que ces faits bien prouvés présentent avec la concentration intense et l'élimination dominante que l'on prête au médicament au niveau du tube digestif. La synthèse de l'élimination émétinique est encore à faire.

Enfin, pour conclure à cet exposé des données du laboratoire, nous dirons :

1° *Les chiffres de toxicité expérimentale donnés viennent grosso modo confirmer ceux que la clinique nous a révélés, mais*

2° *ces chiffres ne pourront être établis rigoureusement que lorsque des méthodes plus perfectionnées nous auront permis d'élucider le trajet intraorganique et l'élimination totale du médicament.*

CHAPITRE III

Application à la thérapeutique.

Ce chapitre sera bref, puisque c'est au seul point de vue de la « dose » d'émétine que : 1° nous critiquerons certains des méthodes en cours; 2° nous soulignerons les avantages de la méthode prudente et cela *dans le cadre restreint de la dysenterie amibienne pure*.

1° CRITIQUES DE QUELQUES MÉTHODES :

Méthode de Baermann et Heinemann. — Des méthodes massives intraveineuses ou hypodermiques, telles que celle de Baermann et Heinemann, déjà énoncée, ou *semi-massives*, telles que celle de *Brau* :

0 gr. 12 à 0 gr. 15 le premier jour ;

0 gr. 10 à 0 gr. 12 le deuxième jour ;

0 gr. 08 à 0 gr. 10 le troisième jour,

nous ne dirons que quelques mots :

Leur dose quotidienne forte, susceptible de produire des accidents cardiaques brutaux, nous les fera nettement proscrire; il est vrai que bon nombre d'auteurs ne les retiennent que pour les cas extrêmement graves (formes gangreneuses); il n'est pas certain, même dans ces conditions, qu'une forte dose agisse davantage et plus vite qu'une dose moyenne.

Méthode des doses d'assaut. — Pour des raisons analogues, nous ne voyons pas la nécessité de débiter à des traitements fractionnés par des doses dites « d'assaut », telles que 0 gr. 10

ou même 0 gr. 08, comme nous le voyons couramment préconisé :

A quoi bon alourdir d'emblée le stock d'émétine imposé à un organisme qui ne s'en débarrasse que si difficilement, surtout quand nous voyons des doses franchement plus faibles agir aussi vite ?

Méthode mixte de Ravaut. — Sans nous permettre enfin de juger à la légère la méthode de traitement mixte émétino-arsénical dont Ravaut est l'ardent défenseur au nom d'une assimilation séduisante, mais non absolue, des trois grandes maladies parasitaires : syphilis, paludisme, amibiase, nous retrouvons là le même esprit de *Therapia sterilisans*, où des images suggestives colorent un optimisme thérapeutique tenace (traitements « d'assaut », cures successives de « blanchiment », etc.). Quelques résultats favorables que paraissent enregistrer de telles méthodes, elles n'offrent rien de comparable au brusque bond en avant réalisé à l'apparition de l'émétine (sans doute on guérissait déjà des dysentériques auparavant, car nos médecins coloniaux maniaient avec art l'incommode et pénible ipéca ; mais ils furent les premiers à l'abandonner au profit de son élément actif, dépourvu par bonheur de tout effet nauséux et déprimant). Or, rien de semblable actuellement pour la stérilisation absolue de l'amibiase, malgré la plus persévérante des méthodes. Et puis, c'est 1 gr. 08 d'émétine en quarante jours que le malade absorbe ; cette dose n'est pas loin de celles que nous avons trouvées dans les cas d'intoxication ; enfin la répartition spéciale des pipûres (6 séries de 3) et leur posologie croissante (0 gr. 04, 0 gr. 06, 0 gr. 08) ne paraissent guère répondre à l'évolution clinique ordinaire de la dysenterie amibienne aiguë ni à un médicament toxique « accumulatif », mais plutôt au harcèlement du parasite, à la recherche de la stérilisation.

2° AVANTAGES DE LA MÉTHODE PRUDENTE. — Ces quelques commentaires montrent assez qu'à l'opposé des tendances actuelles, nous sommes portés à revenir à la sorte de vertu que les premiers résultats de Rogers ont révélée dans l'émétine, en dehors, pour ainsi dire, de toute « surenchère posologique ».

Avec notre maître le D^r Le Dantec, nous traiterons la dysenterie amibienne aiguë franche par des *doses maxima de 0 gr. 04 jusqu'à concurrence de 0 gr. 15, 0 gr. 20, 0 gr. 40* selon les cas. Quand l'émétine doit agir, c'est à ces doses qu'elle le fera, opérant rapidement la disparition du sang des selles, l'apaisement de leur fréquence et des douleurs.

Bien entendu, nous ne nous dissimulerons pas que cet heureux résultat ne protège pas le malade contre la *rechute* au quatorzième, au trentième jour, comme l'ont noté les médecins des régions à endémie amibienne ; mais pour ne plus infliger au malade un médicament dont les bons effets prouvent assez qu'il a réalisé le degré d'imprégnation suffisant, c'est au *salicylate de bismuth* que nous ferons appel pour poursuivre l'antisepsie dans les selles à la dose de 6 grammes par jour, au *sulfate de soude* à raison de 0 gr. 05 toutes les deux heures jusqu'à production de selle, pour provoquer une chasse biliaire et débarrasser ainsi dans la mesure du possible la lumière intestinale des parasites à la phase fécale. Enfin, à une *diététique progressive*, nous demanderons la protection d'une muqueuse en voie de cicatrisation.

Voici un exemple saisissant des bons effets que l'on peut attendre d'une telle méthode, réduite même à une plus simple expression.

OBSERVATION (due à M. le D^r Le Dantec).

R..., 43 ans, mobilisé pendant la guerre au ravitaillement, a été en contact avec des équipes annamites et malgaches (au restaurant), démobilisé en 1918, bien portant, n'a plus eu de contact avec les indigènes. En décembre 1920, a commencé par avoir de la diarrhée (3 selles par jour). Traité successivement pour maladie du foie, entérite chronique, a pris diverses spécialités et subi des régimes variés. Aucune amélioration ; au contraire, le nombre de selles est passé à 10, 15, 20. Il vient à ce moment voir le D^r Le Dantec.

Le 26 mai : Examen : glaires sanguinolentes, 16 à 18 selles.

Le 27 mai : Examen des selles : présence d'amibes.

Le 28 mai : 2 piqûres d'émétine à 0 gr. 02.

Le 29 mai : 1 piqûre d'émétine à 0 gr. 04 (le nombre des selles est passé à 3, elles sont pâteuses).

Le 30 mai : 1 piqûre d'émétine à 0 gr. 02 (1 selle pâteuse).

Le 31 mai : 1 piqûre d'émétine à 0 gr. 02 (2 selles moulées légèrement pâteuses).

Le 4 juin : Examen des selles moulées : ni kystes, ni amibes.

Le 11 juin : Examen des selles moulées : ni kystes; ni amibes.

Le 17 juin : Examen des selles moulées : ni kystes, ni amibes. Le malade est considéré comme guéri, il a pris en quatre jours 0 gr. 12 d'émétine en tout, et cela a suffi à guérir une dysenterie méconnue datant de six mois. Revu par la suite, le malade n'a signalé aucune rechute.

Nous terminerons ce chapitre par quelques remarques qui dépassent sans doute le cadre que nous nous sommes fixé, mais qui lui sont intimement associées :

Considérations sur le problème de la lutte contre l'amibiase en général. — En pratique c'est souvent sous une forme plus complexe que se présente l'amibiase : *formes chroniques* à phases aiguës *récidivantes*, et surtout *Formes associées*. Il faut bien reconnaître que ces cas, qui soulèvent d'ailleurs des questions diverses et difficiles, ne cèdent pas facilement à l'émétine. L'*avenir* difficile de ces malades (Carles), l'effort d'adaptation à leur cas, du médicament qui semblait tant promettre ont fait et font encore l'objet d'importants travaux, mais là il faut suppléer à la médication souveraine de l'amibiase simple aiguë, par une grande minutie dans le diagnostic, une grande souplesse et une grande persévérance dans la thérapeutique.

Toutefois, nous remarquerons que ce n'est pas là, chez ces malades mal soignés au début, chroniques d'avant l'émétine, qui vivent avec leur dysenterie, qu'est la vraie *lutte contre l'amibiase*. Elle est, déjà victorieuse et prometteuse pour l'avenir : 1° dans une large et méthodique *prophylaxie*; 2° dans le *traitement éméтинique* de la maladie jeune à sa première crise, avant les complications, l'abcès du foie et la chronicité, qui tendent ainsi à disparaître.

CONCLUSIONS

1° *Le chlorhydrate d'émétine* est une substance *toxique* agissant avec élection sur le système nerveux moteur et secondairement sur la circulation.

Utilisé en pratique par doses quotidiennes prolongées, c'est de plus un *toxique accumulatif*, comme le prouvent de nombreux travaux expérimentaux, et il a produit trop souvent des accidents graves, même mortels, consignés dans une série importante d'observations.

2° On ne peut encore fixer avec précision la valeur de sa « dose toxique accumulative », mais il reste que *les « doses fortes » sont dangereuses :*

Au-dessus de 0 gr. 08 à 0 gr. 10 par jour pendant huit à dix jours, soit au-dessus d'une dose globale de 0 gr. 60, des accidents sont encore à craindre.

Certains faits d'idiosyncrasie, d'insuffisance fonctionnelle des organes éliminateurs peuvent encore abaisser ces chiffres.

3° Aussi y a-t-il intérêt, en pratique, à *s'en tenir aux doses faibles* : 0 gr. 04 d'émétiné continués pendant quelques jours (5 à 10 jours) suffisent, quand la dysenterie amibienne est pure, à réaliser une imprégnation médicamenteuse suffisante de l'organisme et à produire des cures surprenantes.

Vu : *Le Doyen,*
D^r C. SIGALAS.

VU, BON A IMPRIMER :
Le Président,
D^r LE DANTEC.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 29 novembre 1922.
Pour le Recteur de l'Académie :
Le Doyen délégué,
D^r C. SIGALAS.

BIBLIOGRAPHIE ⁽¹⁾

- BARLOW (N.). — *New-York med. Journ.*, 23 octobre 1915, vol. CII, n° 17.
- BRAU. — Voir GRALL.
- CARLES (J.). — La dysenterie amibienne et les entérites chroniques de guerre. Vigot frères, éditeurs, Paris, 1918.
- L'avenir des dysentériques amibiens. *Journal médical français*, t. X, n° 5, mai 1921.
- CARNOT. — Société de thérapeutique, 11 octobre 1917.
- CHAUFFARD. — La dysenterie amibienne chronique. *Presse médicale*, n° 39, 14 mai 1913, p. 389 et suiv.
- Posologie de l'émétine. Société de thérapeutique, 14 mai 1919, p. 603 et suiv.
- DALIMIER (R.). — *Presse médicale*, n° 4, 18 janvier 1917, p. 33 et suiv.
- DELILLE (A.). — Société de thérapeutique, 14 mai 1919.
- DOPTER. — *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, 11 février 1914, p. 142 et suiv.
- Société de thérapeutique, 14 mai 1919.
- GAIDE (L.) et MOUZELS (P.). — Société de pathologie exotique, 9 juillet 1913.
- GOUZIEN. — Société de thérapeutique, 14 mai 1919.
- GRALL. — Traité de pathologie exotique. T. Diarrhées, Dysenteries. Baillière, éditeur, 1920, p. 699 et suiv.
- GUGLIELMETTI. — *Presse médicale*, n° 5, 24 janvier 1918, p. 43 et suiv.
- GUY-LAROCHE. — *Journal médical français*, t. X, n° 5, mai 1921, p. 200 et suiv.

(1) Pour la bibliographie des principaux cas d'intoxication, voir Guglielmetti, *loc. cit.*; pour la bibliographie des travaux chimiques, voir Romieu, *loc. cit.*

- KILGORE et LIN. — *Presse médicale* (analyses), 16 mai 1918, p. 253.
- LAGANE. — *Presse médicale*, 20 juin 1914, n° 49, p. 465.
- LÉGER et CERTAIN. — *Bulletin général de thérapeutique médicale*, 1918, p. 142.
- MARCHOUX. — Société de pathologie exotique, 14 mai 1913.
- MARTINET (d'après ROGERS). — *Presse médicale*, n° 16, 22 février 1913, p. 156.
- MATTEI et RIBON. — Société de biologie, 10 novembre 1917.
- MATTEI (Ch.). — *Bulletin de la Société de biologie*, 1920, t. LXXXIII, p. 2225.
- MILLION (F.). — L'émétine dans les affections pulmonaires des enfants. Thèse Paris, 1917, n° 117.
- MORIN. — L'émétine dans la dysenterie amibienne. Thèse Bordeaux, décembre 1913, n° 51.
- RAVAUT. — Syphilis, paludisme, amibiase. Collection Horizon, Masson, 1921.
- ROGERS (L.). — *The Lancet*, 19 octobre 1912, p. 1062.
— *Therapeutic Gazette* (Voir MARTINET, *loc. cit.*).
- ROMIEU. — La toxicité et l'emploi thérapeutique du chlorhydrate d'émétine. Thèse Montpellier, 1919, n° 22.
- SAVIGNAC et ALIVISATOS. — Société médicale des hôpitaux, 1918, p. 214.
- SPEHL et CÔLARD. — Société clinique des hôpitaux de Bruxelles, 14 février 1914.
- VEDDER. — *Annales d'hygiène coloniale* (variétés), juillet-août-septembre 1913, XVI, p. 800.
- VELASCO. — *Gaceta Med. Caracas*, 15 janvier 1916, vol. XXIII, n° 1, p. 7-8.

(Voir la Table des matières dans l'Introduction, p. 2).

